

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

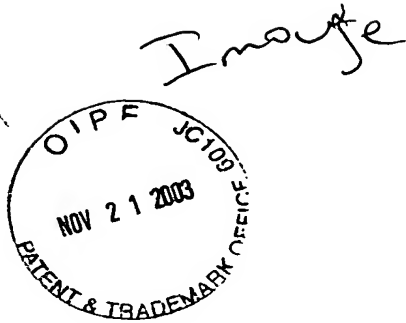
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



PATENT

Docket No. JCLA10566

page 1

IN THE UNITED STATE PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : KWUNMIN CHEN et al.

Application No. : 10/612,609

Filed : July 01,2003

For : CHIRAL CHEATING AGENT AND CHIRAL  
CATLYST

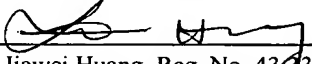
Examiner :

Certificate of Mailing

I hereby certify that this correspondence and all marked attachments are being deposited with the United States Postal Service as certified first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O.BOX 1450, Alexandria VA 22313-1450, on

November 18, 2003

(Date)

  
Jiawei Huang, Reg. No. 43,330

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Transmitted herewith is a certified copy of Taiwan Application No. 92104138 filed on February 27, 2003.

A return prepaid postcard is also included herewith.

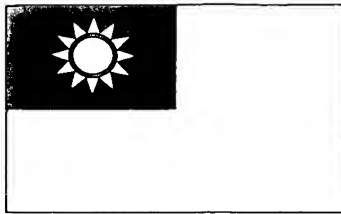
It is believed no fee is due. However, the Commissioner is authorized to charge any fees required, including any fees for additional extension of time, or credit overpayment to Deposit Account No. 50-0710 (Order No. JCLA10566).

Date: 11/18/2003

By:   
Jiawei Huang  
Registration No. 43,330

Please send future correspondence to:

J. C. Patents  
4 Venture, Suite 250  
Irvine, California 92618  
Tel: (949) 660-0761



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE  
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS  
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，  
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this  
office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申請日：西元 2003 年 02 月 27 日  
Application Date

申請案號：092104138  
Application No.

申請人：國立臺灣師範大學  
Applicant(s)

局長  
Director General

蔡練生

發文日期：西元 2003 年 7 月 22 日  
Issue Date

發文字號：09220735510  
Serial No.

# 發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：\_\_\_\_\_ ※IPC分類：\_\_\_\_\_

※ 申請日期：\_\_\_\_\_

## 壹、發明名稱

(中文) 對掌螯合劑與對掌性觸媒

(英文) CHIRAL CHELATING AGENTS AND CHIRAL CATALYSTS

## 貳、發明人(共4人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 陳焜銘

(英文) Kwunmin Chen

住居所地址：(中文) 台北市文山區萬盛街166巷16號5樓

(英文) 5Fl., No. 16, Lane 166, Wancheng St., Wenshan Chiu, Taipei,

Taiwan 116, R.O.C.

國籍：(中文) 中華民國 (英文) TW

## 參、申請人(共1人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 國立台灣師範大學

(英文) NATIONAL TAIWAN NORMAL UNIVERSITY

住居所或營業所地址：(中文) 台北市和平東路一段162號

(英文) No. 162, Sec. 1, Heping E. Rd., Daan Chiu, Taipei,

Taiwan 106, R.O.C.

國籍：(中文) 中華民國 (英文) TW

代表人：(中文) 簡茂發

(英文) Maw-Fa Chien

發明人 2

姓名：(中文) 楊孔碩

(英文) Kung-Shou Yang

住居所地址：(中文) 台北市南港區福德街 339 巷 5 弄 30 號 3 樓

(英文) 3Fl., No. 30, Alley 5, Lane 339, Fude St., Nangang Chiu,  
Taipei, Taiwan 115, R.O.C.

國籍：(中文) 中華民國 (英文) TW

發明人 3

姓名：(中文) 李威德

(英文) Wei-Der Lee

住居所地址：(中文) 高雄市三民區建國三路 187 號

(英文) No. 187, Jianguo 3rd Rd., Sanmin Chiu, Kaohsiung,  
Taiwan 807, R.O.C.

國籍：(中文) 中華民國 (英文) TW

發明人 4

姓名：(中文) 潘佳甫

(英文) Jia-Fu pan

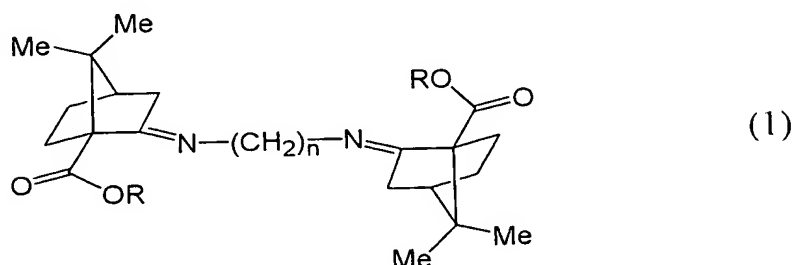
住居所地址：(中文) 彰化縣員林鎮中央里田中央巷 10-5 號

(英文) No. 10-5, Jungyang Li, Tian Jungyang Shiang, Sanmin St.,  
Yuanlin Jen, Changhua, Taiwan 510, R.O.C.

國籍：(中文) 中華民國 (英文) TW

## 肆、中文發明摘要

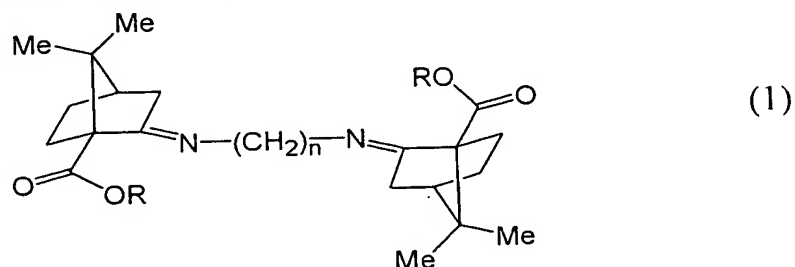
一種對掌螯合劑及其與金屬螯合而得之對掌性觸媒，該對掌螯合劑之一具有以下通式(1)：



其中，R 代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且 n 為 0 至 4 之間的整數。

## 伍、英文發明摘要

Chiral chelating agents and chiral catalysts, which are formed from the chiral chelating agents and metal, are described. One chiral chelating agent has a general formula (1) as illustrated below:

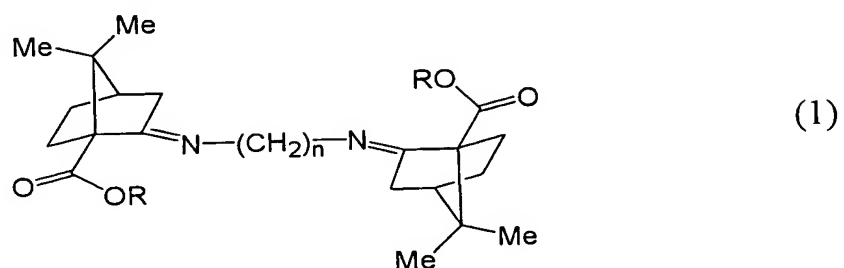


wherein R represents H, methyl, ethyl, a primary, secondary or tertiary straight, branched or cyclic alkyl group having 3-7 carbon atoms, a heterocyclic or aromatic group, an aromatic group substituted at 2-, 3- or 4-position, an aromatic-like group, or a naphthyl or naphthyl-derived group, and n is an integer between 0 and 4.

陸、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_\_圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：\_\_\_\_\_

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

☐ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

10. \_\_\_\_\_

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



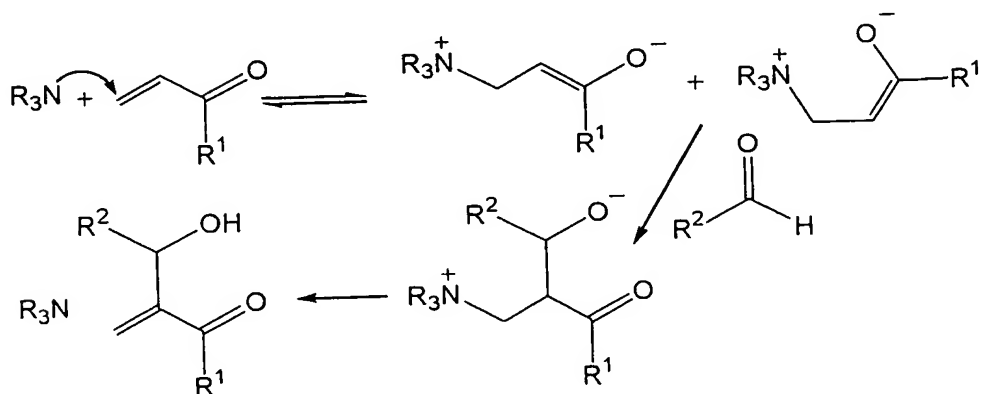
## 玖、發明說明

### 發明所屬之技術領域

本發明是有關一種對掌螯合劑(chiral chelating agent)及對掌性觸媒(chiral catalyst)，其中對掌性觸媒係由該對掌螯合劑與一金屬螯合而得。

### 先前技術

在有機合成的領域中，對掌化合物的合成是極為重要，也最具挑戰性的一項課題，而其中最為有效的方法除了使用對掌性反應物之外，即是使用對掌性觸媒(Chiral Catalyst)催化非對稱反應，以由非對掌性的反應物合成出對掌性的產物。舉例來說，貝利斯-希爾門(Baylis-Hillman)反應，亦即 $\alpha,\beta$ -不飽和之羰基(carbonyl)或腈基(nitrile)化合物與醛(aldehyde)的耦合反應，即可使用對掌性觸媒加以催化，以合成出具有高鏡像超越值(enantiomeric excess，簡稱 ee)的產物。傳統的貝利斯-希爾門反應僅利用三級胺作為催化劑，其反應機制如下：



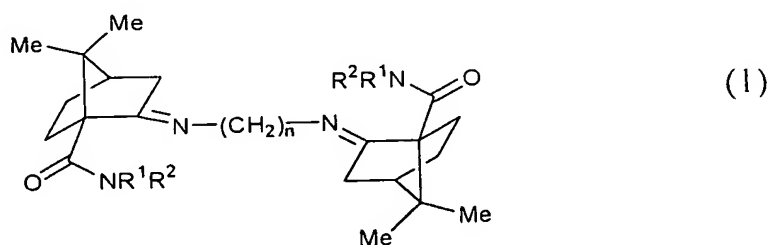
此反應雖然在某些情形下可具有高度的非鏡像立體選擇性(diastereoselectivity)，但其對掌選擇性(enantioselectivity)則鮮有探討。

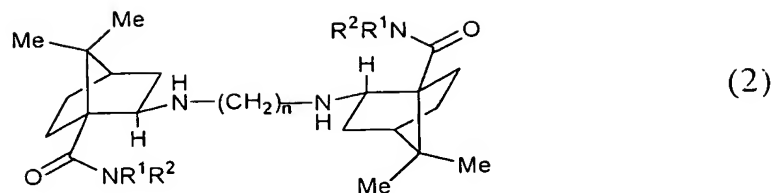
最近，Hatakeyama 等人提出了一種可以大幅提升貝利斯-希爾門反應產物之鏡像超越值(%ee)的方法(*J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 10219)，其係利用對掌性的胺類，即奎尼丁(quinidine)衍生物作為觸媒。另外，使用對掌性路易士酸(Lewis acid)催化反應也是近來常見的方法。例如，Aggarwal 等人提出使用鑰系元素及第 III 族金屬的三氟甲磺酸鹽(triflate)，並配合對掌螯合劑以催化貝利斯-希爾門反應的方法(*J. Org. Chem.* 1998, 63, 7183 及 *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1996, 2713)。然而，就其所使用之多種富含氧的對掌配位基來看，其產物的鏡像超越值(%ee)值最高只有 5%左右，尚未達到實用的程度。

### 發明內容

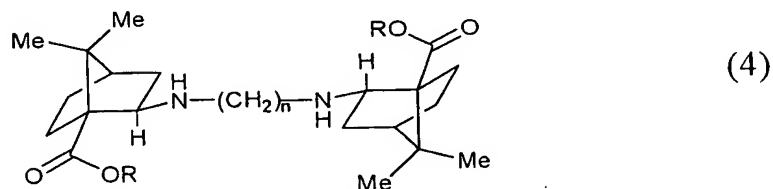
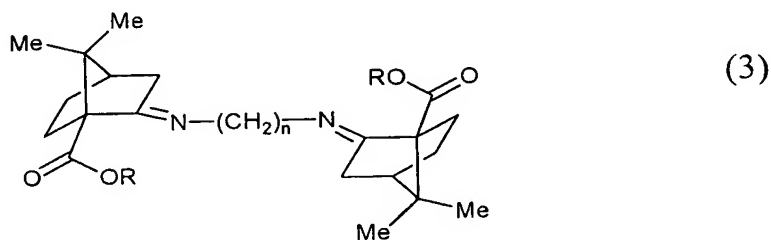
為提高非對稱催化反應的對掌選擇性，本發明提出一種對掌螯合劑，以及其與金屬螯合而得之對掌性觸媒。

本發明所提出之對掌螯合劑係為一莖酮(樟腦、camphor)衍生物，其可以是下式(1)~(17)所示分子中的任何一種，並可以是式(1)~(17)所示分子的外消旋異構物：

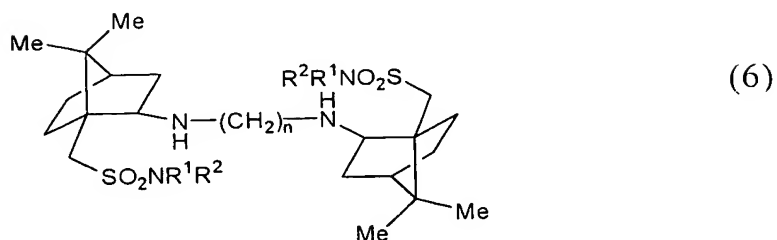
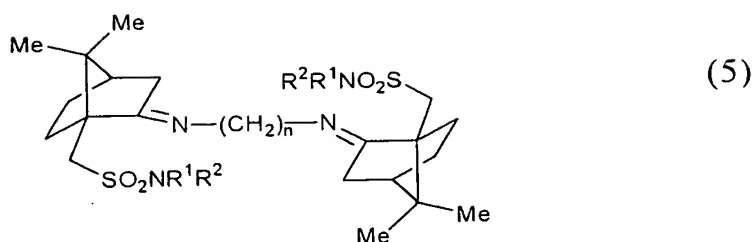




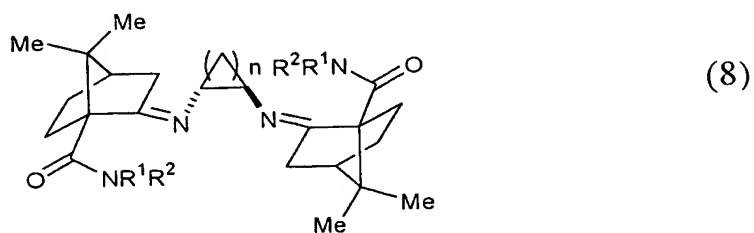
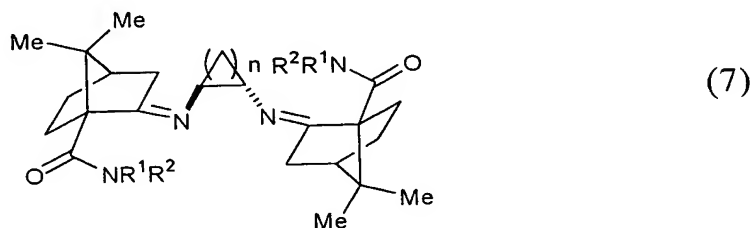
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數；



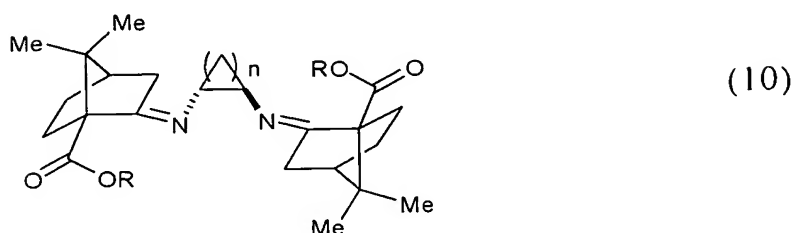
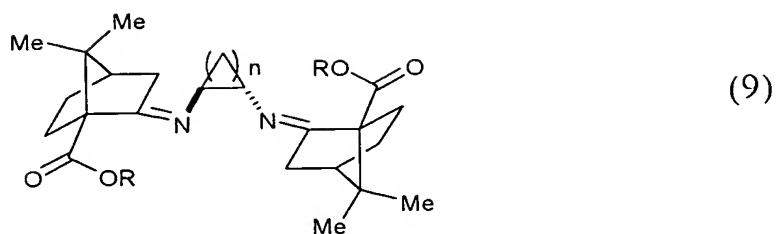
其中， $R$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數；



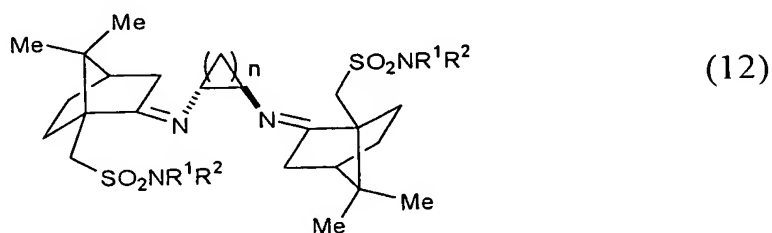
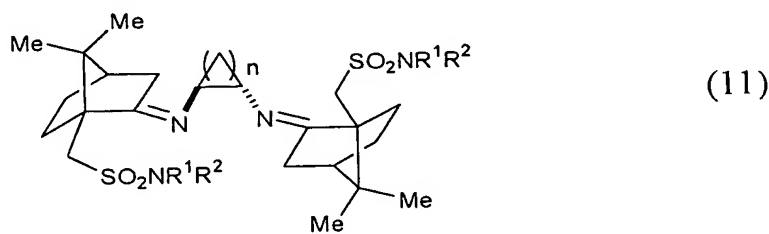
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數；



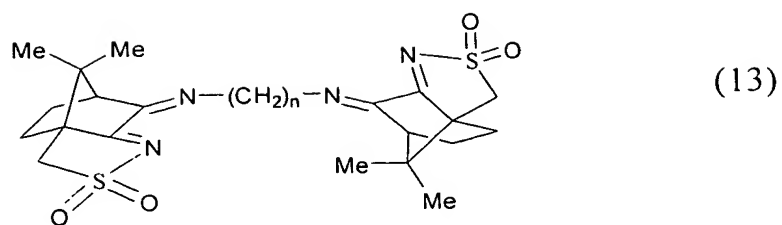
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數；



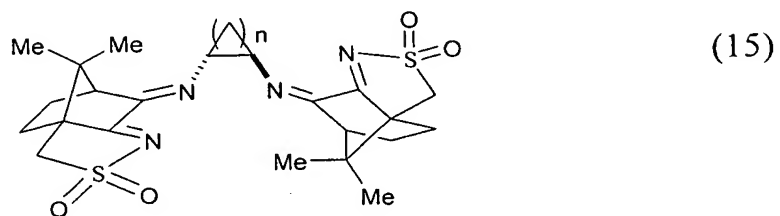
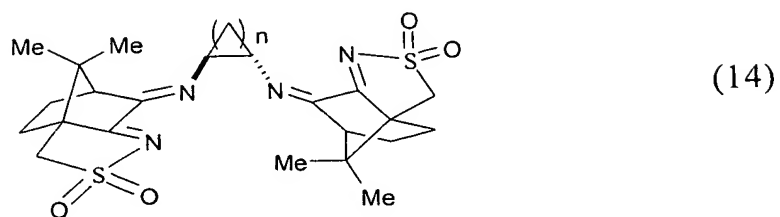
其中，R 係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且 n 為 0 至 4 之間的整數；



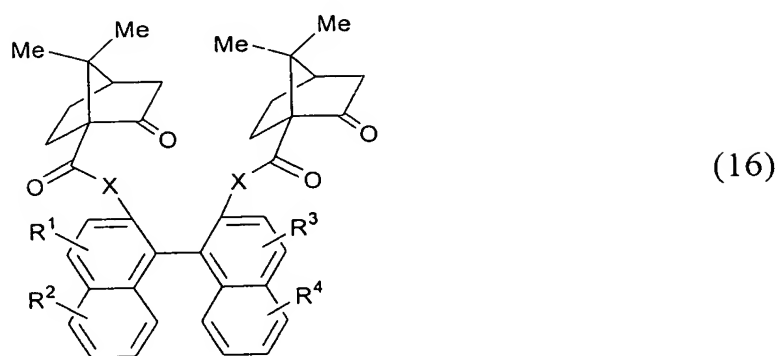
其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且 n 為 0 至 4 之間的整數；

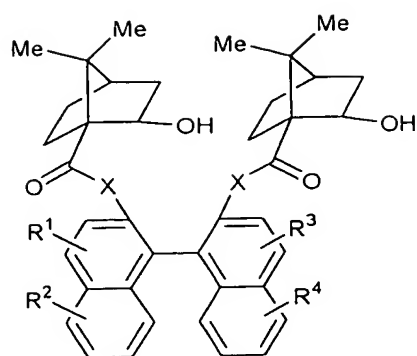


其中， $n$  為 0 至 4 之間的整數；



其中， $n$  為 0 至 4 之間的整數；





(17)

其中，X 代表氧原子或氮原子；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具氫氧基、甲氧基、乙氧基、醚基或酯基之前述烷基的衍生物；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基、萘族官能基，或是鹵素取代之前述各官能基。

另外，本發明之對掌螯合劑也可以是式(16)~(17)所示之分子的非鏡像立體異構物(diastereoisomer)。

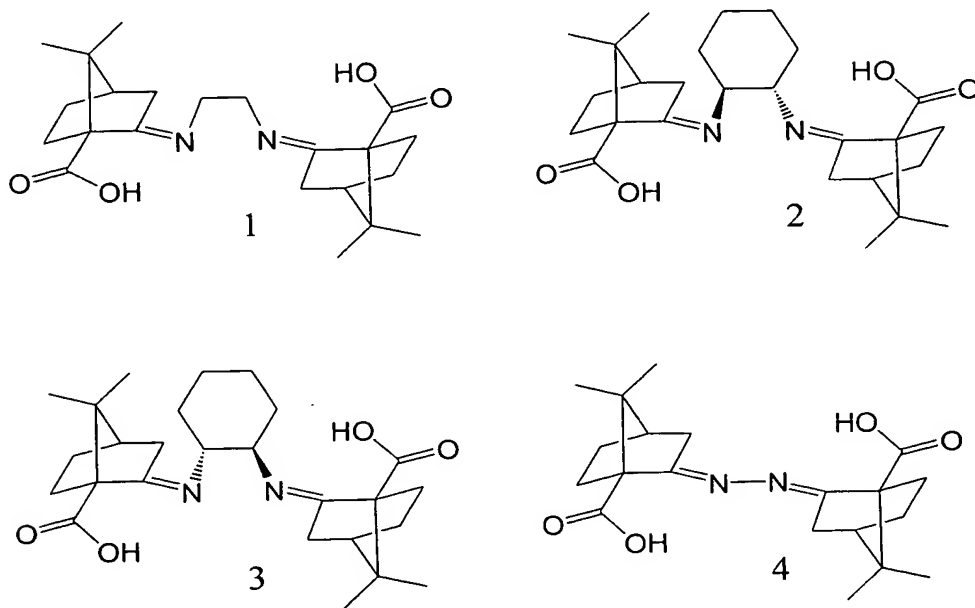
本發明之對掌性觸媒係由上式(1)~(17)所示之對掌螯合劑與金屬螯合而得，其中金屬可為鹼金族金屬、鹼土族金屬或過渡金屬，其中過渡金屬包括鏷系金屬。

上述本發明之對掌性觸媒適合用來催化對掌性之貝利斯-希爾門反應。在某些情形下產物的鏡像超越值(%ee)值可高達 95%，表示本發明之對掌性觸媒確可有效提高反應的對掌選擇性。

為讓本發明之上述目的、特徵、和優點能更明顯易懂，下文特舉數個較佳實施例，作詳細說明如下：

## 實施方式

本發明之實施例中所使用的對掌螯合劑有以下四種，其係為上式(3)、(9)及(10)所示者，且分別與一鏷係元素螯合而成為對掌性觸媒。對掌螯合劑 1 及 4 對應至上式(3)中 R 為氫原子時的結構，其中對掌螯合劑 1 的 n 值為 2，且對掌螯合劑 4 的 n 值為 0。對掌螯合劑 2 及 3 分別對應至上式(9)及(10)中 R 為氫原子時的結構，且二者的 n 值皆為 4。



這四種對掌螯合劑可以在酸性條件下，由(+)-樟腦酮砒酸((+)-ketopinic acid)及對應之二胺(ethylenediamine)或聯胺(hydrazine)縮合而得。其中，對掌螯合劑 1 或 4 可以在乙酸存在之情形下，由(+)-樟腦酮砒酸及乙二胺或聯胺縮合而得，前者及後者之產率分別可達 69%及 88%。對掌螯合劑 2 及 3 則可以三氯甲烷為反應溶劑，在迴流條件下由反式-1,2-二胺基環己烷之消旋混合物(racemic mixture)與(+)-樟腦酮砒酸反應 36 小時而得。對掌螯合劑 2



及 3 可由快速管柱層析(flash column chromatography)分離而得，其中對掌螯合劑 3 的絕對立體結構(absolute stereochemistry)則進一步以單晶 X-ray 繞射光譜確認。

對掌螯合劑 1 的詳細合成步驟如下：首先在室溫下，於溶有 10g (54.9mmol)(+)-樟腦酮砒酸的 100ml 三氯甲烷( $\text{CHCl}_3$ )中加入 1.64g (27.4mmol)的乙二胺及 0.1ml 的乙酸。接著，令所得混合液迴流 36 小時，再加入 50ml 的水以中止反應，然後以 100ml 的二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )進行萃取。分離所得之有機層以 10ml 的濃鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，再進行濃縮以除去溶劑。所得之粗產物以矽膠充填管柱進行層析，其中所使用之沖提液(eluent)為 4:1 的乙酸乙酯/二氯甲烷混合液，而得到 7.22g 白色固體狀的對掌螯合劑 1 (產率 69%)，其鑑定資料如下：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.65 (dd,  $J = 15.0, 3.8$  Hz, 4H), 2.56 (dd,  $J = 18.2, 3.6$  Hz, 2H), 2.40 (td,  $J = 12.2, 3.6$  Hz, 2H), 2.15-1.97 (m, 6H), 1.68 (td,  $J = 12.8, 4.0$  Hz, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.87 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  185.09, 173.21, 60.68, 50.78, 50.30, 43.86, 35.40, 31.62, 27.84, 20.07, 19.85;

MS  $m/z$  (相對強度): 388 ( $\text{M}^+$ , 8), 373 (10), 319 (100), 163 (23), 148 (30);

HRMS  $m/z$ : 388.2336 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  為 388.2362).

對掌螯合劑 2 與 3 的合成步驟與前述者大致相同，除其中乙二胺改成適量的反式-1,2-二胺基環己烷的消旋混合物之外。對掌螯合劑 2 與 3 的鑑定資料如下：

對掌螯合劑 2：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  3.45 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 6H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.60-1.24 (m, 6H), 1.22 (s, 6H), 0.86 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) :  $\delta$  183.34, 173.13, 64.38, 60.19, 50.37, 43.68, 34.99, 31.77, 30.54, 27.84, 23.76, 20.04, 19.57;

HRMS  $m/z$  : 442.2834 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$  爲 442.2832).

對掌螯合劑 3 :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  3.43 (dd,  $J = 5.2, 3.2$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.54 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 2.35 (td,  $J = 12.1, 4.6$  Hz, 2H), 2.11-1.92 (m, 6H), 1.83 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.65-1.27 (m, 10H), 1.25-1.24 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.83 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) :  $\delta$  183.24, 173.10, 64.33, 60.55, 49.31, 43.93, 34.93, 32.41, 31.07, 27.90, 23.85, 20.17, 20.06;

MS  $m/z$  (相對強度) : 442 ( $\text{M}^+$ , 7), 262 (35), 217 (50), 148 (45), 81 (100);

HRMS  $m/z$  : 442.2833 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$  爲 442.2832).

Crystal data at 22°C :  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$   $M$  442.59, tetragonal,  $\text{P4}_32_12$ ,  $a = 7.8028(13)$  Å,  $c = 40.282(4)$  Å,  $V = 2452.5$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\lambda = 0.70930$  Å,  $F(000) = 960.56$ ,  $D_c = 1.199$  Mg/m<sup>3</sup>,  $\mu = 0.08$  mm<sup>-1</sup>, 5242 reflections, 146 parameters,  $R = 0.051$ ,  $R_w = 0.067$  for all data.

對掌螯合劑 4 的合成步驟亦與前述者大致相同，除其中乙二胺改爲聯胺，且溶劑由三氯甲烷改成二氯甲烷之外。對掌螯合劑 4 的分析資料如下：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  2.86 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.74 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 2.53 (td,  $J = 12.6, 4.8$  Hz, 2H), 2.32-2.04 (m, 6H), 1.82 (td,  $J = 9.0, 4.2$  Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.98 (s, 6H) ;

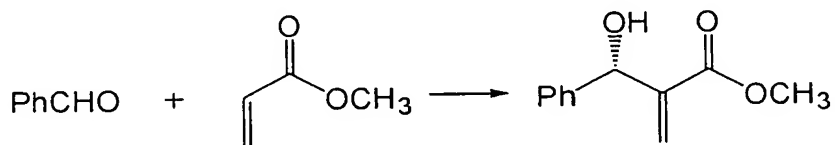
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  181.90, 171.84, 60.99, 51.74, 44.03, 35.63, 31.65, 27.69, 20.01, 19.89 ;

MS  $m/z$  (相對強度) : 360 ( $\text{M}^+$ , 10), 316 (40), 288 (60), 163 (75), 148 (100), 134 (80), 95 (90) ;

HRMS  $m/z$  360.2011 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  爲 360.2049)

Crystal data at 22  $^\circ\text{C}$  :  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$   $M$  360.45, monoclinic,  $\text{C}2$ ,  $a = 11.414(3)$  Å,  $b = 7.580(4)$  Å,  $c = 21.887(3)$  Å,  $V = 1865.4$  Å $^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\lambda = 0.70930$  Å,  $F(000) = 776.48$ ,  $D_c = 1.283$  Mg/m $^3$ ,  $\mu = 0.09$  mm $^{-1}$ , 1812 reflections, 235 parameters,  $R = 0.042$ ,  $R_w = 0.079$  for all data.

接著，本實施例採用一系列銲系元素的三氟甲磺酸鹽，令其分別與上述對掌螯合劑 1 至 4 螯合，並以苯甲醛與丙烯酸甲酯之貝利斯-希爾門反應



測試其效果。此測試反應之特色如下：

- (1). 對掌螯合劑與金屬鹽的莫耳比爲 2:1，以達最佳的對掌選擇性，此莫耳比高於或低於 2:1 皆會使對掌選擇性降低；
- (2). 在觸媒用量方面，如以其金屬元素之莫耳數來計算，則金屬含量達反應物的 3mol%即足夠；
- (3). 上述用量之觸媒可完全溶解於乙腈( $\text{CH}_3\text{CN}$ )中，而形成均相溶液；以及

- (4). 爲防止三級胺與對掌性觸媒形成胺-路易士酸錯合物而降低反應之親核性(nucleophilic ability)，所用之三級胺-1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane，DABCO)-的用量嚴格控制在對掌性觸媒當量的 10 倍，即反應物的 30 mol%。

上述測試的結果係列於下表 1 中：

表 1

編號	配位基	路易士酸	產率(%) <sup>b</sup>	%ee <sup>c</sup>	分子絕對結構型態 <sup>d</sup>
1	1	Eu(OTf) <sub>3</sub>	81	0	S
2	1	Yb(OTf) <sub>3</sub>	72	17	S
3	1	La(OTf) <sub>3</sub>	75	84	S
4	2	La(OTf) <sub>3</sub>	70	67	S
5	3	La(OTf) <sub>3</sub>	71	11	S
6	4	La(OTf) <sub>3</sub>	0	-	-

a：0.5mmol 苯甲醛與 0.5mmol 丙烯酸甲酯在 DABCO (30 mol%)及對掌性觸媒(3 mol%)存在下，於 2.6ml 乙腈中及室溫下反應 10 小時。

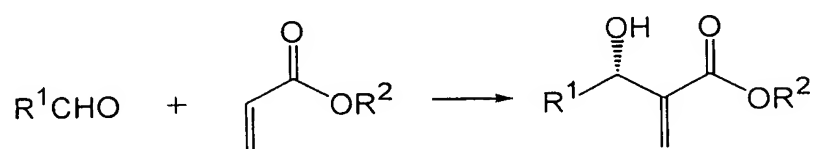
b：分離後計得之產率。

c：使用高效能液相層析(HPLC)分析而得，其係利用對掌性管柱進行分離。

d：係由產物之旋光性與文獻值比較而得。

由表 1 結果可知，當所用之鐳系元素爲鐳元素，且配位基爲對掌螯合劑 1 時，所得之鏡像超越值(%ee)值最高。

爲進一步證明此種對掌性觸媒的功效，本例再以  $\text{La}(\text{OTf})_3$  及對掌螯合劑 1 所形成之螯合物作爲觸媒，並以數種 $\alpha,\beta$ -不飽和羰基化合物與適當醛類在上述最佳化條件下的貝利斯-希爾門反應狀況作爲測試。這些 $\alpha,\beta$ -不飽和羰基化合物涵蓋多種空間體積、幾何結構或電子分佈互異的丙烯酸酯類化合物，包括丙烯酸甲酯(A)、丙烯酸三級丁酯(B)、丙烯酸苯酯(C)、丙烯酸苯甲酯(D)及丙烯酸 $\alpha$ -萘酯(E)。反應通式爲：



A :  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  ; B :  $\text{R}^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$  ; C :  $\text{R}^2 =$  苯基(Ph)

D :  $\text{R}^2 =$  苯甲基(Bn) ; E :  $\text{R}^2 = \alpha$ -萘基

以苯甲醛及丙烯酸甲酯(A)之反應爲例，其詳細步驟如下：首先將對掌螯合劑 1 (0.10 g, 0.26 mmol)溶於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.6 mL)，再加入  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (75 mg, 0.13 mmol)在室溫氮氣下攪拌十分鐘，然後加入丙烯酸甲酯(0.22 g, 2.60 mmol)、苯醛(0.27 g, 2.60 mmol)與 DABCO (0.10 g, 0.78 mmol)進行反應二十分鐘，再加水(5 mL)終止反應，並以二氯甲烷(10 mL)萃取。有機層以硫酸鎂去水，減壓濃縮至乾；管柱層析分離採矽膠充填管柱，沖提液爲 8 : 1 的己烷/乙酸乙酯，可得到貝利斯-希爾門產物化合物 0.42 g，其產率 88%，且鏡像超越值爲 84%ee，其產物鑑定資料如下：

$[\alpha]_D = +93.3^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) {文獻值： $[\alpha]_D = -111.1^\circ$  (c 1.11, MeOH)，對 *R* 型鏡像異構物而言}

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H), 6.32 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz), 5.85 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz), 5.40 (s, 1H), 3.69 (t, 3H), 3.13 (bs, 1H);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  166.71, 142.06, 141.32, 128.33, 127.72, 126.57, 125.85, 72.89, 51.72;

HRMS  $m/z$ : 192.0777 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$  爲 192.0786)

HPLC 條件：Daicel Chiracel OD, 2-丙醇：正己烷 = 20:80 (0.5 mL/min),  $t_R$  = 13.3 min (*S*) and 15.3 min (*R*);

再以苯甲醛及丙烯酸 $\alpha$ -萘酯(*E*)之反應為例，其詳細步驟如下：首先於室溫及氮氣環境下，在溶有 12mg (0.03mmol) 對掌螯合劑 1 的 2.6ml 乙腈中加入 9mg (0.015mmol)  $\text{La}(\text{OTf})_3$ 。接著，攪拌此溶液 10 分鐘，再依序加入 54mg (0.51mmol) 苯甲醛、0.1g (0.51mmol) 丙烯酸 $\alpha$ -萘酯及 17mg (0.15mmol) 的 DABCO。所得之混合液在攪拌 20 分鐘之後，加入 5ml 的水中止反應，再以 10ml 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  進行萃取。所得之有機層以 10ml 的濃鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，然後濃縮除去溶劑。接著，使用矽膠充填管柱純化所得之粗產物，其中沖提液係為 8:1 的己烷/乙酸乙酯混合液，而得 0.13g 白色固體狀的產物，其產率為 88%。接著，使用對掌性管柱進行 HPLC，以計算反應的對掌選擇比。

以上測試的結果係列於下表 2 中：

表 2

編號	丙烯酸 化合物	R <sup>1</sup> CHO (R <sup>1</sup> =)	反應時 間/h	產率 (%) <sup>b</sup>	分子絕對結 構型態	(%ee) <sup>c</sup>
1	A	CH <sub>3</sub>	10	85	S	10
2	A	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	10	89	S	7
3	A	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	10	75	S	6
4	A	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	55	S	66
5	B	Ph	10	25	S	70
6	C	Ph	10	97	S <sup>d</sup>	75
7	D	CH <sub>3</sub>	10	85	S	65
8	D	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	10	85	S	65
9	D	Ph	10	75	S <sup>d</sup>	75
10	D	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	50	S	95
11	D	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	93	S	85
12	E	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1/3	71	S	71 <sup>e</sup>
13	E	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	1/3	75	S	70 <sup>f</sup>
14	E	Ph	1/3	88	S <sup>d</sup>	81
15	E	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1/3	35	S	95
16	E	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1/3	82	S	93
17	E	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1/3	78	S	81

a：所有反應係於室溫下進行。

b：分離後計得之產率。

c：使用 HPLC 分析而得，其係利用對掌性管柱進行分離。

d：絕對立體結構係在苯基、苯甲基或 $\alpha$ -萘基(R<sup>2</sup>)換成 CH<sub>3</sub> 之後，以 HPLC 進行分析；其他產物的絕對立體結構亦以類似方法得知。

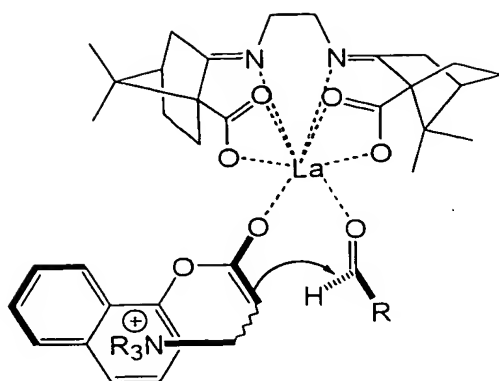
e、f：先將 $\alpha$ -萘基(R<sup>2</sup>)換成 CH<sub>3</sub>，再以 HPLC 分析而得。

由表 2 可知，非對稱反應比例甚低者為脂族醛類(編號 1~3)與丙烯酸甲酯之反應；對掌選擇性高，但產率偏低者為苯甲醛與丙烯酸三級丁酯(編號 5)之反應；產率很高，且對掌選擇性適中者為丙烯酸苯酯(C)與苯甲醛之反應(編號 6)。

另外，由表 2 可知，如使用丙烯酸苯甲酯(D)與各種醛類反應，對掌選擇性即可明顯提高，尤其是當此醛類為酯族醛類時(請比較編號 1、2 者與編號 7、8 者之間的差異)。另外，如所用者為芳香族醛類，則對掌選擇性皆很高，不論苯環上有推電子取代基或是拉電子取代基，如編號 10 及 11 之結果所示。再者，使用丙烯酸苯甲酯時的對掌選擇性可達到很高的程度，但在室溫下反應完成需要 10 小時。

除此之外，如表 2 編號 12 至 17 者所示，當所使用之 $\alpha,\beta$ -不飽和羰基化合物為丙烯酸 $\alpha$ -萘酯(E)時，反應完成時間即可大幅縮短，表示其反應速率大幅提升。例如，使用環己基甲醛(cyclohexanecarboxaldehyde)與丙烯酸 $\alpha$ -萘酯反應時(編號 12)，在反應 20 分鐘後即可得到 71%之產率，且對掌選擇性為 71%；而使用芳香族醛類與丙烯酸 $\alpha$ -萘酯反應 20 分鐘後(編號 14~16)，所得產物的對掌選擇性皆很高。使用丙烯酸 $\alpha$ -萘酯時反應速率之所以能夠大幅提升，可能是由於在貝利斯-希爾門反應機構的速率決定步驟(即烯醇銨(ammonium enolate)中間體與醛分子的加成反應)中，帶正電荷的四級銨可以萘環的 $\pi$ -電子穩定化，致使 DABCO 分子容易連接到丙烯酸 $\alpha$ -萘酯上，而得以加速此速率決定步驟。可能的反應情形繪示如下：





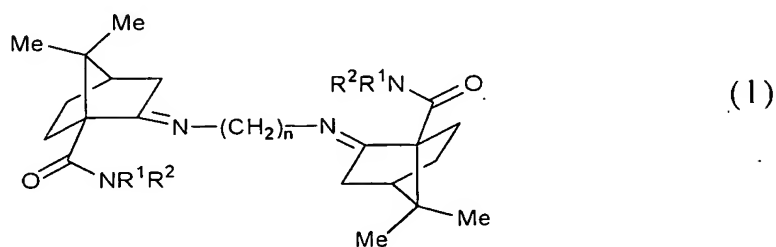
如上所述，使用本發明之對掌性觸媒進行貝利斯-希爾門反應，即可得到甚高的對掌選擇性。並且，當觸媒用量為反應物的 3 mol% 時，對掌選擇性最高；而當丙烯酸  $\alpha$ -萘酯用作貝利斯-希爾門反應中的 Michael 受體分子 (Michael acceptor) 時，反應可在 20 分鐘內完成，並可得足夠的產率及鏡像超越值。

另外，本發明之對掌性觸媒的應用並不僅限於催化貝利斯-希爾門反應，而可用來對掌催化其他的化學反應，例如是對掌烷基化反應、對掌還原反應、對掌環化反應(包括[2+2]、[3+2]、[4+2]及[2+2+2]的環化反應)、對掌氫化反應、對掌環氧化反應、對掌丙烷環化反應、對掌氮丙啶反應、對掌氫氧化反應、對掌雙氫氧化反應、對掌氫氧胺基化反應、對掌雙胺基化反應、對掌 Aldol 反應，以及對掌 Michael 加成反應等等。

雖然本發明已以一較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

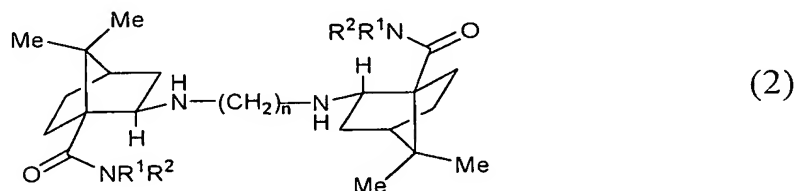
## 拾、申請專利範圍

1. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(1)及其外消旋異構物：



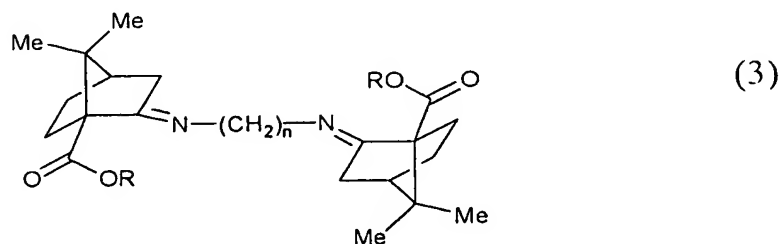
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

2. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(2)及其外消旋異構物：



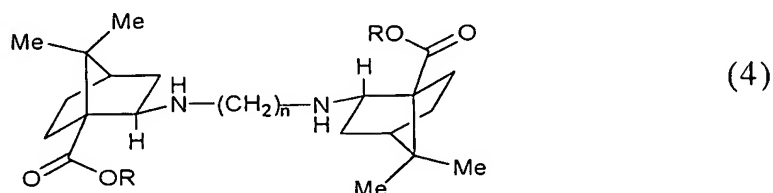
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

3. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(3)及其外消旋異構物：



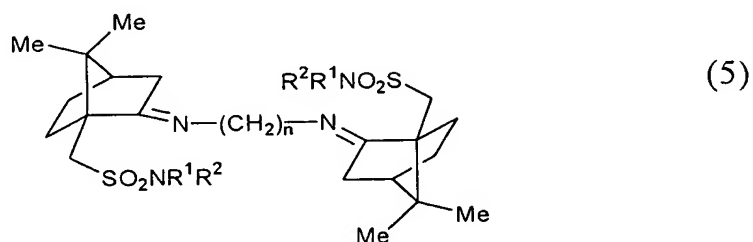
其中，R 係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且 n 為 0 至 4 之間的整數。

4. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(4)及其外消旋異構物：



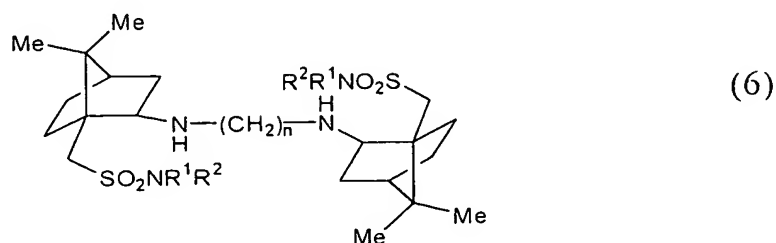
其中，R 係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且 n 為 0 至 4 之間的整數。

5. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(5)及其外消旋異構物：



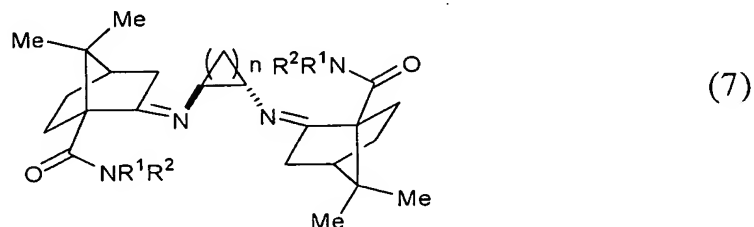
其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且 n 為 0 至 4 之間的整數。

6. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(6)及其外消旋異構物：



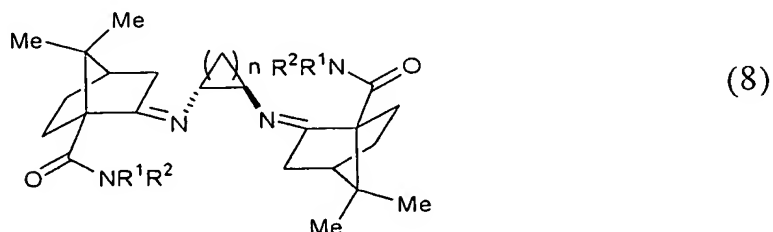
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

7. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(7)及其外消旋異構物：



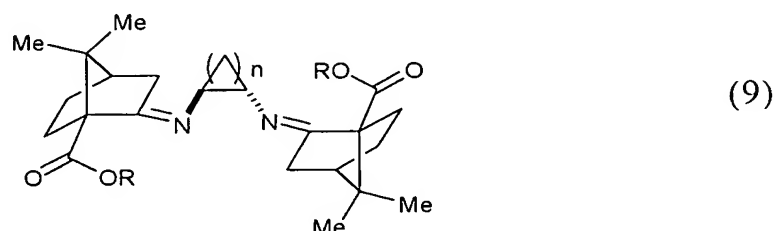
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

8. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(8)及其外消旋異構物：



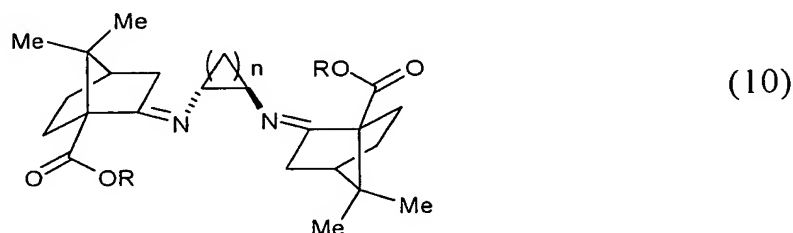
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

9. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(9)及其外消旋異構物：



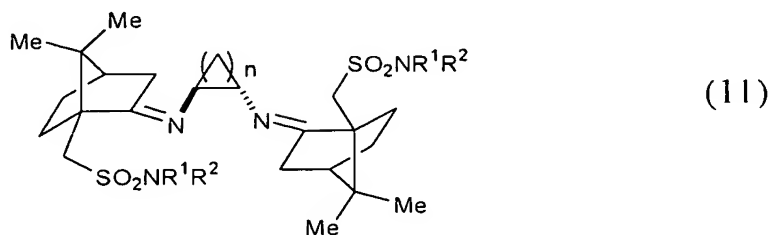
其中， $R$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

10. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(10)及其外消旋異構物：



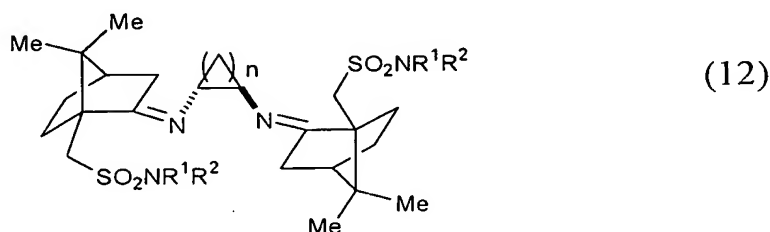
其中， $R$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

11.一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(11)及其外消旋異構物：



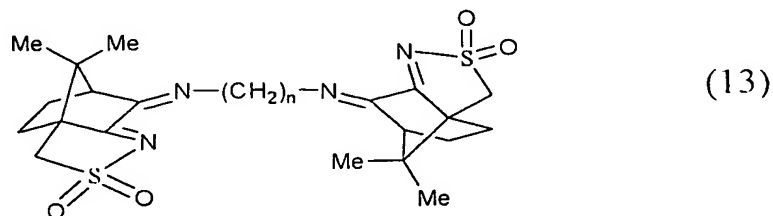
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

12.一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(12)及其外消旋異構物：



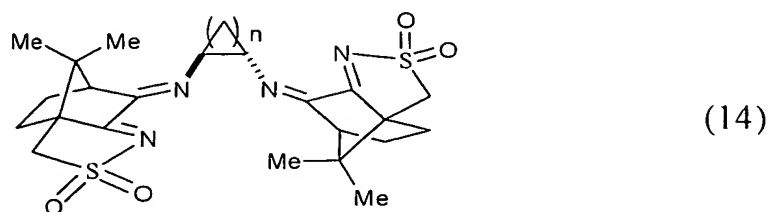
其中， $R^1$ 、 $R^2$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具雜環結構或芳香族之官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基，或是萘族官能基，且  $n$  為 0 至 4 之間的整數。

13.一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(13)及其外消旋異構物：



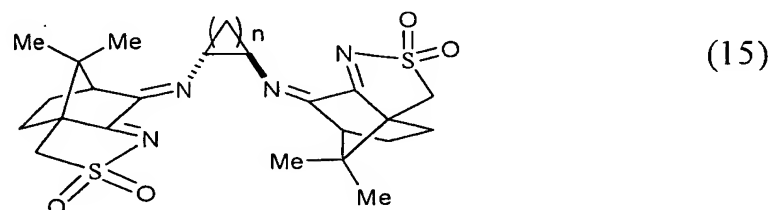
其中， $n$  為 0 至 4 之間的整數。

14. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(14)及其外消旋異構物：



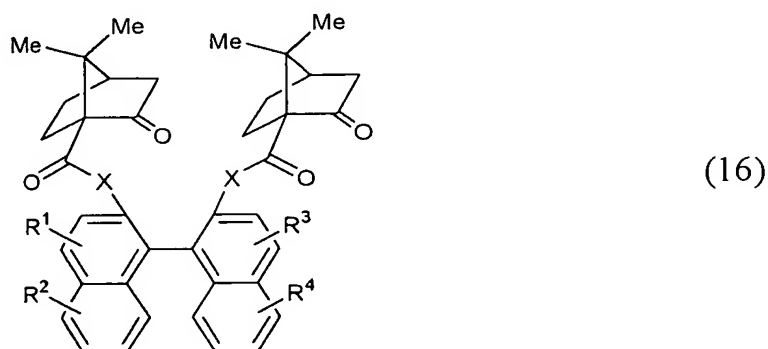
其中， $n$  為 0 至 4 之間的整數。

15. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(15)及其外消旋異構物：



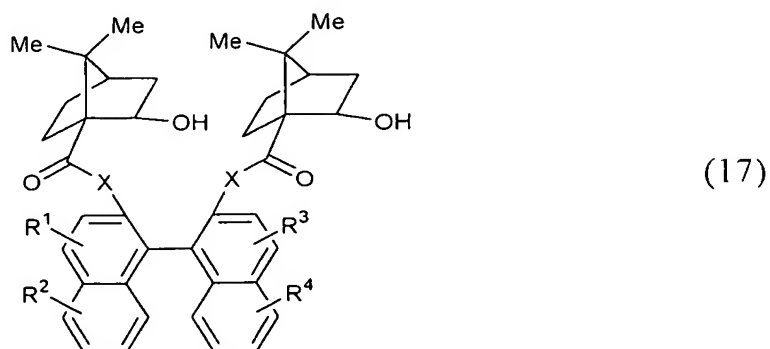
其中， $n$  為 0 至 4 之間的整數。

16. 一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(16)及其非鏡像立體異構物與外消旋異構物：



其中， $X$  代表氧原子或氮原子； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具氫氧基、甲氧基、乙氧基、醚基或酯基之前述烷基的衍生物；具雜環結構或芳香族官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基、萘族官能基，或是鹵素取代之前述各官能基。

17.一種對掌螯合劑，具有下列分子結構(17)及其非鏡像立體異構物與外消旋異構物：



其中，X 代表氧原子或氮原子； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  係代表氫原子、甲基、乙基；由 3~7 個碳原子組成之一級、二級、三級直鏈、分支或環狀烷基；具氫氧基、甲氧基、乙氧基、醚基或酯基之前述烷基的衍生物；具雜環結構或芳香族官能基、具 2-、3-或 4-取代基之芳香族官能基、類芳香族官能基、萘族官能基，或是鹵素取代之前述各官能基。

18.一種對掌性觸媒，係由申請專利範圍第 1~17 項中任一項所述之對掌螯合劑與一金屬螯合而得者。

19.如申請專利範圍第 18 項所述之對掌性觸媒，其中該金屬係為一鹼金族金屬、一鹼土族金屬或一過渡金屬。

20.如申請專利範圍第 19 項所述之對掌性觸媒，其中該過渡金屬包括一鏷系金屬。

21.如申請專利範圍第 20 項所述之對掌性觸媒，其中該鏷系金屬為鏷(La)或鐿(Yb)。



22.如申請專利範圍第 18 項所述之對掌性觸媒，其係適用於催化對掌性之貝利斯-希爾門(Baylis-Hillman)反應者。

23.如申請專利範圍第 18 項所述之對掌性觸媒，其係適用於催化對掌烷基化反應、對掌還原反應、對掌環化反應(包括[2+2]、[3+2]、[4+2]及[2+2+2]的環化反應)、對掌氫化反應、對掌環氧化反應、對掌丙烷環化反應、對掌氮丙啶反應、對掌氫氧化反應、對掌雙氫氧化反應、對掌氫氧胺基化反應、對掌雙胺基化反應、對掌 Aldol 反應或對掌 Michael 加成反應者。